

DEUTSCHE DEMOKRATISCHE REPUBLIK



(12) Wirtschaftspatent

Erteilt gemäß § 17 Absatz 1 Patentgesetz

# PATENTSCHRIFT

(19) DD (11) 258 820 A1

4(51) C 07 J 1/00

## AMT FÜR ERFINDUNGS- UND PATENTWESEN

In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

---

(21) WP C 07 J / 291 276 2 (22) 13.06.86 (44) 03.08.88

---

(71) Akademie der Wissenschaften der DDR, Patentabteilung, Otto-Nuschke-Straße 22/23, Berlin, 1080, DD  
(72) Wagner, Horst, Dr. rer. nat.; Ponsold, Kurt, Prof. Dr. rer. nat., DD

---

(54) Verfahren zur Herstellung von  $6\beta$ -Hydroxymethyl-androsta-1,4-dien-3,17-dion

---

(57) Es wird ein Verfahren zur Herstellung von  $6\beta$ -Hydroxymethyl-androsta-1,4-dien-3,17-dion beschrieben, welches eine bisher nicht bekannte Verbindung darstellt, die auf Grund verschiedener reaktiver Zentren im Molekül als Zwischenprodukt zur Herstellung von Steroidpharmaka genutzt werden kann.

ISSN 0433-6461

3 Seiten

### Erfindungsanspruch:

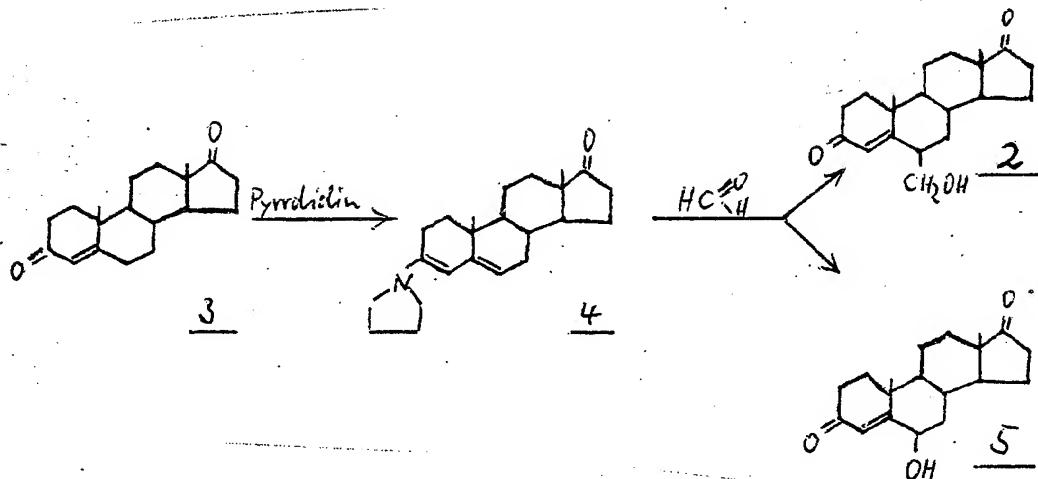
1. Verfahren zur Herstellung von  $6\beta$ -Hydroxymethyl-androsta-1,4-dien-3,17-dion (1) durch Umsetzung von Androsta-1,4-dien-3,17-dion (6) in an sich bekannter Weise zu 1,3-Dipyrrolidino-androsta-3,5-dien-17-on (7), gekennzeichnet dadurch, daß das 1,3-Dipyrrolidino-androsta-3,5-dien-17-on (7) mit Formaldehyd in einem Lösungsmittelgemisch in  $6\beta$ -Hydroxymethyl-androsta-1,4-dien-3,17-dion (1) überführt wird.
2. Verfahren nach Punkt 1, gekennzeichnet dadurch, daß die Umsetzung des 1,3-Dipyrrolidino-androsta-3,5-dien-17-on mit wässriger Formaldehydlösung, vorzugsweise 30%iger Formaldehydlösung erfolgt.
3. Verfahren nach Punkt 1 und 2, gekennzeichnet dadurch, daß als Bestandteile des Lösungsmittelgemisches Benzin und Ethanol eingesetzt werden und das Mischungsverhältnis vorzugsweise 1:2 beträgt.
4. Verfahren nach Punkt 1, 2 und 3, gekennzeichnet dadurch, daß vorzugsweise bei Raumtemperatur gearbeitet wird.

### Anwendungsgebiet der Erfindung

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von  $6\beta$ -Hydroxymethyl-androsta-1,4-dien-3,17-dion (1). Diese Verbindung ist ein neues, bisher nicht beschriebenes Steroidderivat und kann auf Grund verschiedener reaktiver Zentren im Molekül als Zwischenprodukt zur Herstellung von Steroidpharmaka eingesetzt werden.

### Charakteristik der bekannten technischen Lösungen

Ein Verfahren zur Herstellung von  $6\beta$ -Hydroxymethyl-androsta-1,4-dien-3,17-dion (1) ist in der Literatur bisher nicht beschrieben. Die Verbindung ist in Chemical Abstracts nicht referiert. Es ist ein Verfahren bekannt, welches zur Darstellung einer analogen Verbindung ohne 1-Doppelbindung, dem  $6\beta$ -Hydroxymethyl-androst-4-en-3,17-dion (2), eingesetzt wurde (Schneider, E. et al. Helv. Chim. Acta 56 [1973] 2396). Dabei wird Androst-4-en-3,17-dion (3) zunächst mit Pyrrolidin in das Enamin (4) überführt und dieses durch Umsetzung mit Formaldehyd bei Raumtemperatur in ein Gemisch von  $6\beta$ -Hydroxymethyl-androst-4-en-3,17-dion (2) und  $6\beta$ -Hydroxy-androst-4-en-3,17-dion (5) verwandelt.



Durch säulenchromatographische Trennung dieses Gemisches an Kieselgel erhält man 22%  $6\beta$ -Hydroxymethyl-androst-4-en-3,17-dion (2) und 28%  $6\beta$ -Hydroxy-androst-4-en-3,17-dion (5).

### Ziel der Erfindung

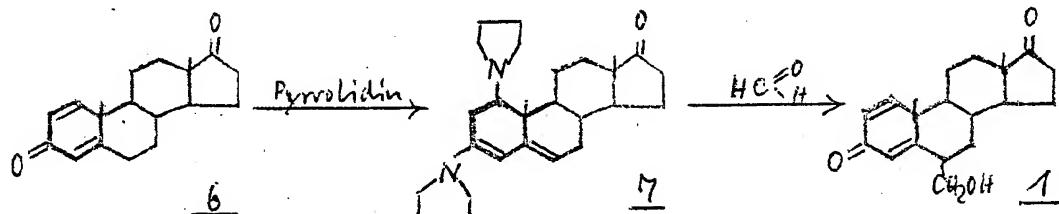
Ziel der Erfindung ist ein Verfahren, das die Synthese von  $6\beta$ -Hydroxymethyl-androsta-1,4-dien-3,17-dion (1) in guter Ausbeute und mit geringem chemischen Aufwand gestattet.

### Darlegung des Wesens der Erfindung

Der Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, ein Verfahren anzugeben, um  $6\beta$ -Hydroxymethyl-androsta-1,4-dien-3,17-dion (1) aus einem leicht zugänglichen Ausgangsprodukt auf einfache Weise in guter Ausbeute zu gewinnen. Erfundungsgemäß wird die Aufgabe dadurch gelöst, daß das leicht zugängliche Androsta-1,4-dien-3,17-dion (6) nach einem

Verfahren von Bucourt und Dube (Bull. soc. Chim. Fr. 1978 Pt. 2 33) in das bekannte 1,3-Dipyrolidino-androsta-3,5-dien-17-on (7) überführt wird. Dieses wird mit Formaldehyd in einem Lösungsmittelgemisch in 6β-Hydroxymethyl-androsta-1,4-dien-3,17-dion (1) umgesetzt.

Eine vorteilhafte Verfahrensvariante ist die Verwendung von wässriger Formaldehydlösung, vorzugsweise 30%iger Formaldehydlösung, in einem Lösungsmittelgemisch aus Benzene und Ethanol, vorzugsweise bei einem Mischungsverhältnis von 1:2 und Umsetzung bei Raumtemperatur. Dabei entsteht überraschenderweise das gewünschte 6β-Hydroxymethyl-androsta-1,4-dien-3,17-dion (1) unter gleichzeitiger Abspaltung beider Pyrrolidino-Gruppen in hoher Ausbeute ( $\geq 95\%$ ):



Die auch bei diesem Verfahren gebildete 6β-Hydroxy-Verbindung spielt prozentual eine sehr untergeordnete Rolle und kann durch einmalige Kristallisation entfernt werden.

#### Ausführungsbeispiel

3,5 g Enamin (7) (8,2 mMol) werden in einem Gemisch aus 80 ml Benzene und 160 ml abs. Ethanol gelöst und nach Zusatz von 2,3 ml 30% wässriger Formaldehydlösung (24,4 mMol) unter Argon bis zur völligen Umsetzung (DC-Kontrolle) gerührt. Danach wird das Reaktionsgemisch im Vakuum zur Trockne gebracht, der Rückstand mit Benzene aufgenommen und die entstandene Lösung mit verd.  $H_2SO_4$  ausgeschüttet (restlose Entfernung des aus dem Enamin abgespaltenen Pyrrolidins). Nach Trocknen mit wasserfreiem  $Na_2CO_3$  und Einengen kristallisiert das 6β-Hydroxymethyl-androsta-1,4-dien-3,17-dion (1) aus.

Ausbeute: 2,4 g = 94,5% Fp.: 193°C bis 196°C ( $\alpha_D$ ) +93°

#### Analyse

C ber.	76,4	gef.	76,73		für $C_{20}H_{26}O_3$	
H ber.	8,33	gef.	8,37			
H-NMR	18-CH <sub>3</sub>	0,95	1-H	7,08    2-H	6,27	6-CH <sub>2</sub> -O
	19-CH <sub>3</sub>	1,26		6,98 u. 4-H	6,25	3,89
					6,19	3,81
					6,17	
					6,15	
					6,07	